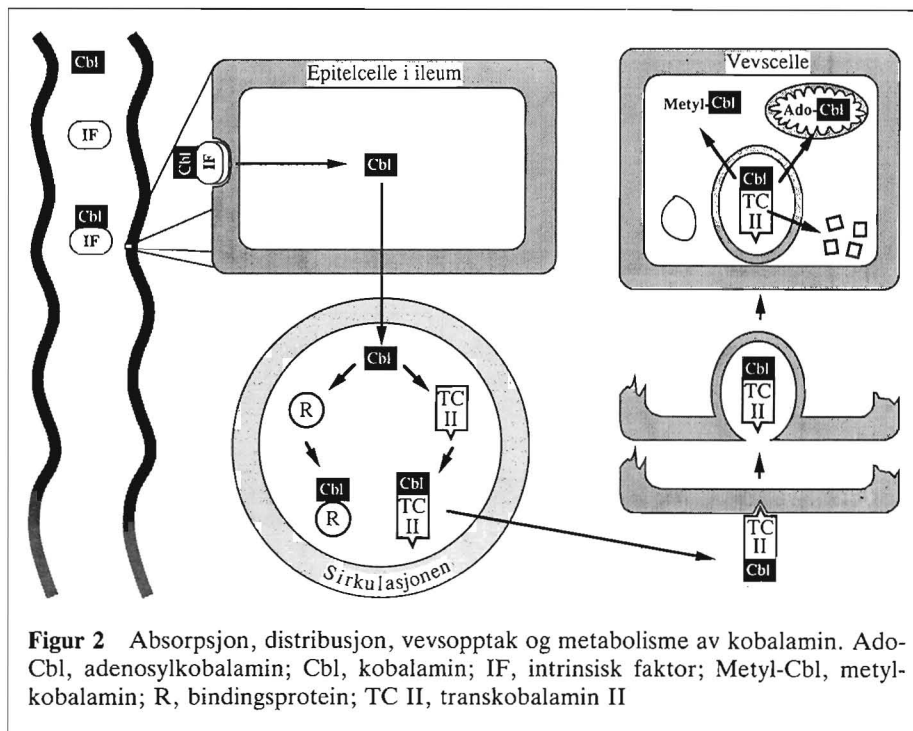


proliferasjon i cellepopulasjoner som har en kort levetid og er avhengige av en pågående nydannelse. Dette kan bl.a. føre til slimhinneforandringer (glossitt) og hyposperti, men har vanligvis de mest drastiske konsekvenser for det hematopoietiske systemet, hvor forandringene klassisk presenterer seg som en pancytopeni med makrocytose. Det neurologiske syndromet fremstår i sin tydeligste form som symmetriske parestesier distalt i ekstremitetene, men kan anta en rekke former som favner fra lettere koordinasjonsforstyrrelser til uttalte psykosyndromer (jf. betegnelsen «megaloblastic madness»). De vanligste funn ved kobalaminmangel er anført i tabell 1. Det må understrekes at ingen av disse er spesifikke for tilstanden, og at utviklingen av en kobalaminmangel kan maskeres av andre degenerative sykdomsprosesser.

Opptreden av kobalaminmangel er aldersavhengig, og personer over 50 år utgjør den kvantitativt dominerende risikogruppen. Forekomsten er dessuten avhengig av kostholdsvaner og genetiske faktorer, som igjen varierer med etnisk tilhørighet, og kan oppvise forskjeller fra en populasjon til en annen. I en amerikansk undersøkelse ble reell kobalaminmangel påvist hos 1,5% i en populasjon presumptivt friske frivillige (3), og prevalensen kan være langt høyere hos eldre (> 4%),

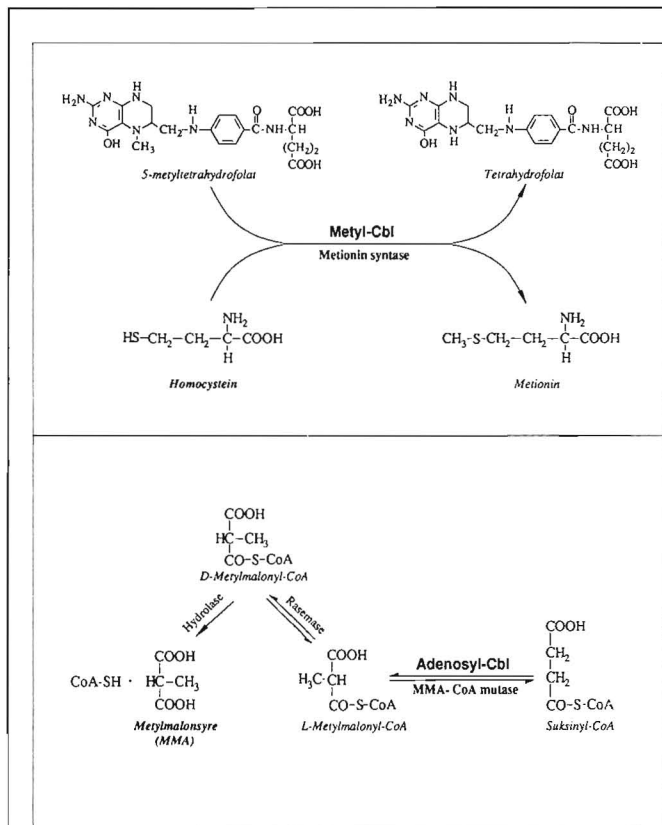


Figur 2 Absorpsjon, distribusjon, vevsopptak og metabolisme av kobalamin. Ado-Cbl, adenosylkobalamin; Cbl, kobalamin; IF, intrinsisk faktor; Metyl-Cbl, metylkobalamin; R, bindingsprotein; TC II, transkobalamin II

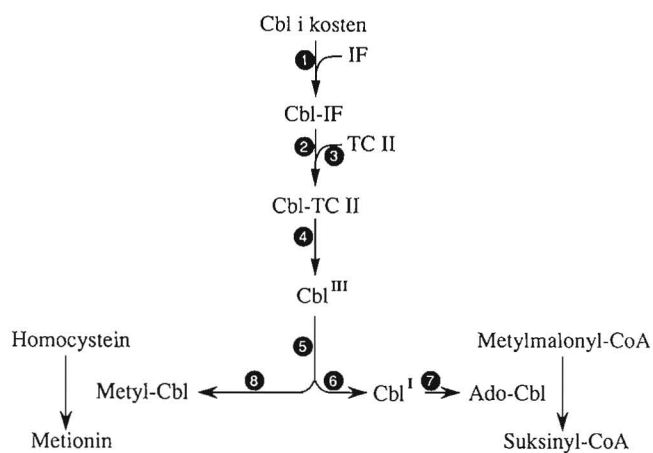
hvor man har holdepunkter for at kobalaminmangel er årsaken til inntil 9% av anemistilstander hos presumptivt friske, hjemmeboende mennesker over 65 år (4, 5). Hvorvidt disse utenlandske resulta-

tene er appliserbare for norske forhold, er ukjent.

Behandlingen består i kobalamintilførsel, og er enkel, relativt billig og bivirkningsfri. Det er imidlertid viktig at terapi



Figur 3 To former for kobalamin, metylkobalamin og adenosylkobalamin, og deres funksjon i metabolismen av henholdsvis homocystein og metylmalonsyre. Cbl, kobalamin



Sted	Mutant	Defekt
1	—	Intrinsic factor (IF)
2	—	Intestinal absorpsjon
3	—	Transkobalamin II (TC II) svikt
4	cblF	Lysosomal kobalamin (Cbl) effluks
5	cblC, cblD	Cbl-metabolisme i cytosol
6	cblA	Cbl-reduksjon i mitokondrier
7	cblB	Cbl adenosyl transferase
8	cblE, cblG	Metionin syntase

Figur 4 Medfødte defekter i kobalaminmetabolismen. Ado-Cbl, adenosylkobalamin; Cbl, kobalamin; IF, intrinsisk faktor; Metyl-Cbl, metylkobalamin; TC II, transkobalamin II

Tabell 1 Symptomer og tegn ved kobalaminmangel. Modifisert fra (13)

Hematologiske	Neuropsykiatriske	Andre
Anemi	Parestesier	Glossitt
Makrocytose (øket MCV)	Ataksi	Infertilitet
Nøytropeni	Hukommelsestap	Kvalme
Trombocytopeni	Svakhet, tretthet	Anoreksi
Blodutstryk	Dysfori	Hyperpigmentering
Nøytrofil hypersegmentering	Ekstremitetssmerter	Hypotensjon
Makroovalocytose	Inkontinens	Vekttap
Anisocytose	Hallusinasjoner	
Poikilocytose	Forvirring	
Serum	Impotens	
Øket LDH	Synssvekkelse	
Øket bilirubin	Suicidendens	
Redusert haptoglobin		
Beinmarg		
Hypercellulær		
Megaloblastær		

igangsettes på et tidlig tidspunkt – de neurologiske abnormalitetene som følger tilstanden kan, i motsetning til de andre forandringene, være irreversible.

Sykdomsutviklingen er vanligvis langsom og progredierende, og er av Herbert (6) blitt inndelt i fem stadier (tab 2). Denne inndelingen har imidlertid neppe generell gyldighet, og konseptet om at kobalaminmangel utvikles som et langsomt progredierende kontinuum hvor initiale biokjemiske forandringer følges av kliniske symptomer, er kontroversielt.

Medfødte defekter i kobalaminstoffskiftet

Det er beskrevet en rekke medfødte defekter på forskjellige trinn i kobalaminomsetningen. Disse kan affisere vitaminnivået, absorpsjon, distribusjon og dets intracellulære funksjon.

En medfødt mangel på intrinsisk faktor-aktivitet kan gi en tidlig debuterende kobalaminsvikt. Kongenitt mangel på transportprotein TC II fører til alvorlige symptomer i form av en raskt progredierende anemi de første måneder etter fødselen. Det er også beskrevet et fåtall pasienter med manglende eller defekt R-proteinfunksjon og meget lave serumkobalaminnivåer, men disse synes ikke å ha en funksjonell kobalaminsvikt.

I løpet av de senere år er det også blitt rapportert en rekke defekter i den intracellulære kobalaminmetabolismen. Disse defektene betegnes som kobalaminmutasjonene A til G (cblA–cblG), hvor den tilfeldige nomenklaturen avspeiler kronologien hvorved de ble beskrevet. De syv kobalaminmutasjonene omfatter svikt i syntesen av ett eller begge av koenzymene metylkobalamin og adenosylkobalamin (fig 3), og vil – avhengig av hvilke enzym-systemer som affiseres – gi forskjellige biokjemiske forandringer og eventuelt

kliniske symptomer. Med et mulig unntak for cbl E synes disse defektene å arves autosomal recessivt (7). En oversikt over de forskjellige defektens lokalisasjon er gitt i figur 4.

Symptomene ved kobalaminmutasjonene A og B domineres av metylmalonsyre-(MMA-)aciduri og metabolsk acidose, mens mutasjonene C til G gjenspeiler en funksjonssvikt i det hematopoietiske systemet og sentralnervesystemet. Ofte kan disse kobalaminmutasjonene gi symptomdebut i løpet av de første måneder etter fødselen, med redusert allmenntilstand, anemi, veksthemming og neuropsykologiske forstyrrelser som fremtredende komponenter. Tidspunktet for symptomdebut kan imidlertid variere, men pasientene er ofte nyfødte og barn som presenterer diffuse og ukarakteristiske sykdomstegn. Voksne pasienter har oftest en makrocytær anemi, og neurologiske utfall er vanlig (7).

De medfødte defektene i kobalaminstoffskiftet diagnostiseres sjelden. Dette kan skyldes at forekomsten er lav, men kan sannsynligvis også tilbakeføres til at de laboratoriediagnostiske hjelpemidler er utilstrekkelige. Muligheten for at atypiske tilstander med kobalaminsvikt forblir uoppdaget, eller at de blir gjenstand for feildiagnostikk (f.eks. multippel sklerose hos voksne), er blitt fremhevet (8). Shih og medarbeidere har nylig foreslått at tilstanden også bør vurderes ved plutselig uventet spedbarnsdød (9).

Etablert diagnostikk ved kobalaminmangel

Utenom rutinemessige hemoglobin- og MCV-målinger anvendes følgende laboratorietester ved mistanke om kobalaminmangel (1):

Serum-kobalaminmålinger: Kobalaminkonsentrasjonen i blod måles med radio-

immunologiske teknikker. Den nedre referansegrense for serum-kobalamin angis forskjellig i internasjonal litteratur, men verdier under 130–170 pmol/l defineres vanligvis som diagnostisk for en mangeltilstand. Det må imidlertid understrekes at de biokjemiske og kliniske følger av kobalaminmangel skyldes et intracellulært underskudd, og at målinger i serum således i beste fall gir et indirekte bilde av kobalaminhomeostasen. For eksempel har pasienter med medfødt R-proteindefekt meget lave serum-kobalaminnivåer, men ingen funksjonell mangeltilstand (7).

Schillings test. I sin enkleste form består denne i å tilføre pasienten 0,5–2 µg radiomerket kobalamin peroralt, fulgt av en intramuskulær injeksjon av umerket vitamin. Det umerkede kobalaminet vil mette bindingssteder i organismen, og urinutskillelsen av radioaktivt vitamin vil under disse forhold bli et mål på absorpsjonen av den orale dosen.

Schillings test er tidkrevende og relativt kompleks, forutsetter samling av døgnurin, og er påvirkelig av bl.a. nyrefunksjonsforstyrrelser. Testen påviser dessuten kun redusert absorpsjon av vitaminet, og vil ikke kunne avsløre medfødte kobalaminmutasjoner.

Målinger av intrinsisk faktor-antistoffer i blod. Dette er også en radioimmunologisk metode, som kan anvendes når praktiske forhold vanskeliggjør gjennomføringen av Schillings test. Sammen med lave serum-kobalaminnivåer regnes påvisning av intrinsisk faktor-antistoffer som diagnostisk ved klassisk pernisiøs anemi, men testen er upålitelig med inntil 50 % falskt negative resultater.

Deoksyuridin suppressjonstest (dU-test): I denne testen måles opptak av radioaktivt tymidin (³H-TdR) i cellesuspensjoner fra beinmargaspirater etter forutgående tilsetning av deoksyuridin. Ved kobalaminmangel og/eller folatmangel vil deoksyuridin ikke omdannes til deoksytymidylat og således ikke suppressere cellulært opptak av radiomerket ³H-TdR, noe som resulterer i økede intracellulære konsentrasjoner av radioaktivitet. Tilsetning av kobalamin eller metyltetrahydrofolat til inkubasjonsmediet kan muliggjøre differensialdiagnostikk mellom folat- og kobalaminmangel ved megaloblastære anemier. Metodens anvendelighet er begrenset, og forutsetter bl.a. beinmargspunksjon.

Praktiske og økonomiske hensyn gjør at hele dette diagnostiske batteriet sjelden anvendes, og i de fleste tilfeller vil man måtte nøye seg med målinger av serumkobalamin.

Det eksisterer en klinisk tradisjon hvor pasientenes eventuelle respons på kobalaminterapi tillegges diagnostisk verdi. Rasjonale er enkelt. Hvis pasientens symptomer regredierer etter kobalaminutførsel, skyldes den initiale tilstanden en hy-

povitaminose, og terapien skal fortsette. Strategien anvendes naturlig nok hyppigst ved uklare symptomkomplekser – i Japan forskrives for eksempel kobalaminforbindelser ofte ved en rekke mer diffuse neurologiske funksjonsforstyrrelser. Det synes likevel å herske bred enighet om at instituering av en i prinsippet livsvarig behandling fortrinnsvis bør baseres på eksakt diagnostikk. I tillegg til de rent prinsipielle innvendingene er tilnæringsmåten dessuten aldri blitt vist å være beheftet med gevinster i adekvat kontrollerte kliniske studier (10).

Homocystein, metylmalonsyre og kobalaminmangelens patogenese

Homocysteinuri ble påvist hos en liten gruppe mentalt retarderte pasienter på 1960-tallet, og dette dannet optakten til en stadig økende interesse for homocysteinets rolle ved en rekke sykdomsprosesser, som arteriosklerose, lever- og nyresvikt, cancer, psoriasis og flere hypovitaminoser (11).

Hcy-konsentrasjonen i blod øker ved kobalaminmangel. Mangel på metylkobalamin inhiberer metioninsyntase (fig 3), og dette er blitt foreslått å kunne føre til makrocytær anemi via den såkalte metylfolat-«trap»-mekanismen, hvor kobalaminmangelen avstedkommer en funksjonell folatmangel med påfølgende hemning av DNA-syntesen. Metioninmangel og homocysteinakkumulering kan også tenkes å forstyrre en rekke biokjemiske prosesser av viktighet for nervesystemets funksjon og struktur, f.eks. syntesen av fosfolipider, metyleringen av biogene aminer og folatavhengige prosesser (12).

Cox & White (13) bestemte MMA i urin hos pasienter med pernisiøs anemi allerede i 1962. Målingene var imidlertid både for tidkrevende og beheftet med unøyaktigheter til at de fikk gjennomslag i klinisk praksis. I den senere tiden er MMA i økende grad blitt aktuell igjen i forklaringsmodeller for de neuropatologiske forandringene ved kobalaminmangel. CoA-derivatet av MMA er et intermediærprodukt i nedbrytningen av oddetallsfettsyrer, som er viktige byggesteiner i neuronenes myelinskjede. Mens katabolismen av disse fettsyrene bl.a. går via metylmalonyl-CoA, innehar den strukturelle analogen malonyl-CoA en sentral posisjon i fettsyrenesyntesen. Kobalaminmangel fører til en redusert aktivitet av metylmalonyl-CoA-mutase, med et øket nivå av metylmalonyl-CoA som resultat. Ifølge en teori kan dette føre til konkurranse med malonsyre-CoA og påfølgende syntese av patologiske fettsyrer med metylfor-greninger, og resultatet kan bli redusert myelinproduksjon. Ved siden av opphopningen av metylmalonyl-CoA fører kobalaminmangel også til en akkumulasjon av propionyl-CoA. En annen hypotese pos-

Tabell 2 De fem stadier ved kobalaminmangel. Modifisert fra (5)

	Redusert serum-kobalamin	Øket TdR-opptak (dU-test)	Hyper-segmentering (granulocytter)	Øket MCV	Redusert Hb
1. Normal	↔	↔	↔	↔	↔
2. Negativ kobalamin-balanse	↔	↔	↔	↔	↔
3. Kobalaminmangel	↑	↔	↔	↔	↔
4. Biokjemisk kobalamin-svikt	↑ ↑	↑	↔ / ↑	↔	↔
5. Klinisk kobalamin-svikt	↑ ↑ ↑	↑ ↑	↑ ↑	↑	↑

tulerer at propionyl-CoA konkurrerer med acetyl-CoA i fettsyrenesyntesen, med dannelse av oddetallige fettsyrer som følge. Begge mekanismer kan dermed føre til dannelse av abnorme, forgrenede og oddetallige fettsyrer («funny fatty acids»), som ikke er fullverdige komponenter i myelinsyntesen (10, 14).

Bestemmelse av homocystein og metylmalonsyre

Diagnostikk ved kobalaminmangel er fortsatt forbundet med problemer. Det er på bakgrunn av dette i de senere år blitt lett etter nye angrepspunkter for påvisning av tilstanden, og undersøkelsene har tatt utgangspunkt i kobalaminets rolle som koenzym i biotransformasjonen av henholdsvis Hcy og metylmalonyl-CoA (fig 3). Ved mangeltilstander hemmes de to kobalaminavhengige metabolismeveiene, noe som igjen fører til en øket intracellulær konsentrasjon av Hcy og MMA. Substratopphopningen resulterer i en cellulær effluks av disse to substansene, som vil foreligge i høye konsentrasjoner ekstracellulært, deriblant i blod og urin (13, 15).

Hcy måles normalt i konsentrasjoner rundt 10 µmol (gjennomsnitt) i plasma, og ca. 70 % av den totale mengden foreligger i proteinbundet form, med albumin som det dominerende bindingsproteinet.

Flere studier har vist at Hcy-konsentrasjonen i blod vil øke ved kobalaminmangel. Swift & Shultz påviste i 1986 i en studie som omfattet 14 pasienter, at fritt (ubundet) plasma-Hcy var inverst korrelert til kobalaminnivåene i plasma (16). Brattstrøm og medarbeidere rapporterte senere at totalt Hcy hos 20 fastende, asymptomatiske pasienter med subnormale serum-kobalaminnivåer var høyere (gjennomsnitt 23,8 µmol/l) enn hos friske kontrollpersoner (11,5 µmol/l), og at de høye

verdiene normaliserte seg etter to ukers kobalaminterapi (17). I en mer omfattende undersøkelse av 78 pasienter med kobalaminmangel, viste Stabler og medarbeidere at 77/78 hadde basale totale Hcy-konsentrasjoner over normalområdet, og at det var en negativ korrelasjon mellom Hcy-konsentrasjonene og kobalaminnivåene i plasma (18).

En øket Hcy-konsentrasjon i blod er imidlertid ikke spesifikt for kobalaminmangel, og forhøyede Hcy-nivåer er målt ved bl.a. lymfatiske leukemier, psoriasis, nyresvikt og spesielt folatmangel (11).

MMA finnes i plasma i konsentrasjoner på ca. 0,2 µmol/l (gjennomsnitt). Konsentrasjonene er lite påvirket av aminosyreinntak og kortvarig faste, og det er normalt god intraindividuell korrelasjon mellom MMA-konsentrasjonen i plasma og urin (19, 20).

I en studie fra 1982 påviste Norman og medarbeidere øket urinekskresjon av MMA hos 27 pasienter i en broket gruppe av totalt 1 118 individer med forskjellige anemier og/eller neurologiske funksjonsutfall. En tilstand med funksjonell kobalaminmangel var verifiserbar hos de 27 med høye MMA-konsentrasjoner i urin, men ikke hos noen av de øvrige 1 091 pasientene. Tre av de 27 pasientene hadde normale serum-kobalaminnivåer (21).

I en undersøkelse fra Taiwan som omfattet målinger av MMA i urin identifiserte analysen korrekt ti pasienter med kobalaminmangel i en populasjon av 79 anemipasienter. Én av de ti hadde normal serum-kobalamin-konsentrasjon (22).

Stabler og medarbeidere påviste senere forhøyede nivåer av serum-metylmalonsyre hos 69/73 pasienter med verifisert kobalaminmangel, og hos noen av disse pasientene lå metylmalonsyrekonsentrasjonene mer enn 200 ganger over normalområdet. Undersøkelsen identifiserte også kobalaminmangel hos en pasient med

initialt normale kobalaminkonsentrasjoner i plasma og subtile MCV- og hemoglobinforandringer. Denne pasienten hadde allerede på et tidligere tidspunkt forhøyet serum-MMA-nivå (23).

Både Hcy og MMA ble målt i serum i en retrospektiv undersøkelse utført av Lindenbaum og medarbeidere. Blant 141 pasienter med blandet neuropsykiatrisk symptomatologi og kobalaminmangel ble det funnet at 40 (28 %) ikke hadde anemi eller makrocytose, at hematokritnivået var normalt hos 34/40, MCV-nivået normalt hos 25/40, og at samtlige av disse prøvene viste normale verdier hos 19/40. Serum-kobalaminnivået var lavt hos 38 av pasientene, mens to hadde nivåer over referansegrensen. Hos 36 av 37 evaluerbare pasienter var serumkonsentrasjonene av Hcy og MMA forhøyet. De neurologiske forandringene regredierte med en normalisering av Hcy- og MMA-nivåene i plasma etter kobalaminbehandling (24). Denne studien synes å bekrefte at tilstander med kobalaminmangel, hvor diagnosen ellers ville vært mer eller mindre spekulativ, kan fanges opp ved målinger av Hcy og MMA i blod.

Sammenliknet med Hcy foreligger det fremdeles lite informasjon om MMA-konsentrasjoner i urin og blod ved kobalaminmangel. Foreløpige data kan tyde på at analysen har en spesifisitet som gjør den velegnet i diagnostikk av tilstander med kobalaminmangel.

Medfødt kobalaminsvikt. Det foreligger ikke systematiske undersøkelser av verdiene av Hcy- og MMA-bestemmelser i diagnostikk og oppfølging av pasienter med kongenitt kobalaminsvikt. Årsaken er åpenbart at disse analysene er av ny dato og kun utføres ved et fåtall laboratorier. De sannsynlige forandringer i blodkonsentrasjonene av Hcy og MMA ved de forskjellige kongenitte kobalaminforstyrrelsene er skissert i tabell 3.

Kobalamin og N₂O. Anestesi med N₂O (lystgass) inaktiverer kobalamin, og langvarig eksposisjon kan føre til en typisk kobalaminsvikt med makrocytær anemi og neuropati. Dette skyldes at gassen oksyderer metylkobalamin, og via inaktivering av dette koenzymet hemmer metioninsyntase (fig 3). Adenosylkobalamin og metylmalonyl-CoA-mutasen påvirkes ikke (25).

Vi har nylig vist at en økning i plasma-Hcy er en meget sensitiv indikator på kobalaminmangel hos N₂O-eksponerte pasienter. Engangseksponering for gassen i 90 minutter førte til en signifikant Hcy-stigning i plasma (fig 5), og målinger etter en uke viste at Hcy-konsentrasjonen fortsatt var forhøyet. Andre laboratorieundersøkelser av kobalaminfunksjonen gir på dette tidspunktet ingen utslag, og serumkobalamin vil vise normale verdier i ukevis (26). Hcy-målinger i blod avtegner seg derfor som en unik indikator på N₂O-

Tabell 3 Sannsynlige forandringer i Hcy- og MMA-konsentrasjonen i blod ved forskjellige kongenitte kobalaminforstyrrelser

Tilstand	Plasma-Plasma-	
	Hcy	MMA
Defekt absorpsjon	↑	↑
Mangel på TC II	↑	↑
Mangel på R-bindinger	↔	↔
CblA	↔	↑
CblB	↔	↑
CblC	↑	↑
CblD	↑	↑
CblE	↑	↔
CblF	↑	↑
CblG	↑	↔

indusert kobalamininaktivering, men det er fremdeles uavklart hvorvidt responsen også kan predikere utviklingen av en klinisk kobalaminsvikt.

Konklusjon

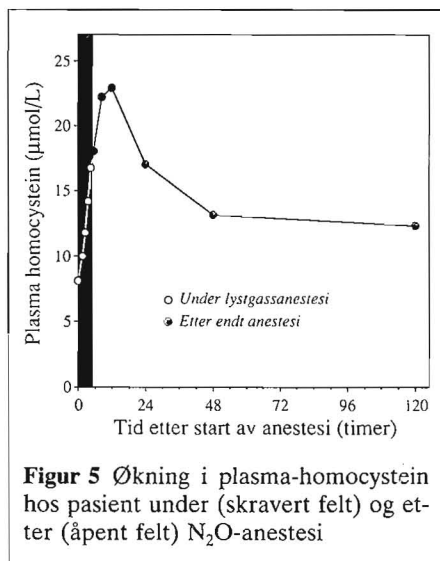
Rutinemessig bestemmelse av Hcy og MMA i blod fra pasienter med en potensiell kobalaminmangel kan bli viktige diagnostiske hjelpemidler. Til forskjell fra kobalaminmålinger i serum kan begge testene gi informasjon om den funksjonelle og intracellulære kobalaminhomeostasen. Konsentrasjonene av både Hcy og MMA kan være forhøyet før kobalaminnivået i serum faller til diagnostiske nivåer, noe som eventuelt kan muliggjøre en raskere diagnosestilling. I differensieringen mellom ulike former for megaloblastære anemier kan prøvene også være verdifulle. Likeså kan eleverte MMA-verdier i blod være en tidlig parameter av patognomisk betydning i utredning av uklare neuropsykiatriske lidelser (27). Siden tids-

pektet er avgjørende for utfallet av substitusjonsterapi med kobalamin når neurologiske symptomer foreligger, kan gevinstene ved slike analyser bli store.

Ved Laboratorium for klinisk biokjemi ved Haukeland sykehus er etableringen av Hcy-målinger som rutinetilbud underveis; og vi arbeider også med å utvikle en væskkromatografisk metode for monitorering av MMA i blod.

Litteratur

1. Minot GR, Murphy WP. Treatment of pernicious anemia by a special diet. *JAMA* 1926; 87: 470-6.
2. Davis RE. Clinical chemistry of vitamin B₁₂. *Adv Clin Chem* 1985; 24: 163-216.
3. Fairbanks VF, Elveback LR. Tests for pernicious anemia: serum B₁₂ assay. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 135-7.
4. McLennan WJ, Andrews GR, Macleod C, Caird FI. Anaemia in the elderly. *Q J Med* 1973; 42: 1-13.
5. McRae TD, Freedman ML. Why vitamin B₁₂ deficiency should be managed aggressively. *Geriatrics* 1989; 44: 70-9.
6. Herbert V. Don't ignore serum cobalamin (vitamin B₁₂) levels. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1705-7.
7. Cooper BA, Rosenblatt DS. Inherited defects of vitamin B₁₂ metabolism. *Ann Rev Nutr* 1987; 7: 291-320.
8. Carmel R, Watkins D, Goodman SI, Rosenblatt DS. Hereditary defect of cobalamin metabolism (cblF) mutation presenting as a neurological disorder in adulthood. *N Engl J Med* 1988; 318: 1738-41.
9. Shih VE, Axel SM, Tewksbury JC, Watkins D, Cooper BA, Rosenblatt DS. Defective lysosomal release of vitamin B₁₂ (cblF): a hereditary cobalamin metabolic disorder associated with sudden death. *Am J Med Genet* 1989; 33: 555-63.
10. Beck WS. Cobalamin and the nervous system. *N Engl J Med* 1988; 318: 1752-4.
11. Ueland PM, Refsum H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease, and drug therapy. *J Lab Clin Med* 1989; 114: 473-501.
12. Weir DG, Keating S, Molloy A et al. Methylation deficiency causes vitamin B₁₂-associated neuropathy in the pig. *J Neurochem* 1988; 51: 1949-52.
13. Cox EW, White AM. Methylmalonic acid excretion: an index of vitamin B₁₂-deficiency. *Lancet* 1962; 2: 853-6.
14. Beck WS. Metabolic features of cobalamin deficiency in man. I: Babior BM, red. *Cobalamin: biochemistry and pathophysiology*. New York: Wiley, 1975: 403-50.
15. Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. New assays for cobalamin deficiency getting better specificity. *Lab Manag* 1988; 26: 41-4.
16. Swift ME, Shultz TD. Relationship of vitamins B₆ and B₁₂ to homocysteine levels: risk for coronary heart disease. *Nutr Rep Int* 1986; 34: 1-14.
17. Brattström L, Israelsson B, Lindgärde F, Hultberg B. Higher total plasma homocysteine in vitamin B₁₂ deficiency than in heterozygosity for homocystinuria due to cystathionine β-synthase deficiency. *Metabolism* 1988; 37: 175-8.
18. Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Elevation of total homocysteine in the serum of patients with cobalamin or folate deficiency detected by capillary gas chromatography-mass spectrometry. *J Clin Invest* 1988; 81: 466-74.
19. Rasmussen K. Studies of methylmalonic acid in humans. I. Concentrations in serum and



Figur 5 Økning i plasma-homocystein hos pasient under (skravert felt) og etter (åpent felt) N₂O-anestesi

- urinary excretion in normal subjects after feeding and during fasting, and after loading with protein, fat, sugar, isoleucine, and valine. *Clin Chem* 1989; 35: 2271-6.
20. Rasmussen K, Moelby L, Jensen M Krogh. Studies on methylmalonic acid in humans. II. Relationship between concentrations in serum and urinary excretion, and the correlation between serum cobalamin and accumulation of methylmalonic acid. *Clin Chem* 1989; 35: 2277-80.
21. Norman EJ, Martelo OJ, Denton MD. Cobalamin (vitamin B₁₂) deficiency detection by urinary methylmalonic acid quantification. *Blood* 1982; 59: 1128-31.
22. Ho C-H, Chang H-C, Yeh S-F. Quantitation of urinary methylmalonic acid by gas chromatography mass spectrometry and its clinical applications. *Eur J Haematol* 1987; 38: 80-4.
23. Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, Allen RH, Lindenbaum J. Assay of methylmalonic acid in the serum of patients with cobalamin deficiency using capillary gas chromatography-mass spectrometry. *J Clin Invest* 1986; 77: 1606-12.
24. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 1720-8.
25. Nunn JF. Clinical aspects of the interaction between nitrous oxide and vitamin B₁₂. *Br J Anaesth* 1987; 59: 3-13.
26. Ermens AAM, Refsum H, Ruprecht J et al. Monitoring cobalamin inactivation during nitrous oxide anesthesia by determination of homocysteine and folate in plasma and urine. *Clin Pharmacol Ther* 1991; akseptert for publisering.
27. Carmel R. Pernicious anemia: the expected findings of very low serum cobalamin levels, anemia, and macrocytosis are often lacking. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1712-4.

○